(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2014-208657
(P2014-208657A)
(43)公開日　平成26年11月6日(2014.11.6)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/436	***(2006.01)***	A61K	31/436	4C084
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	4C086
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00	
A61K 31/4196	***(2006.01)***	A61K	31/4196	
A61K 31/566	***(2006.01)***	A61K	31/566	

審査請求 有　請求項の数 11　ＯＬ　（全 24 頁）

(21)出願番号　特願2014-114296 (P2014-114296)
(22)出願日　平成26年6月2日 (2014.6.2)
(62)分割の表示　特願2014-95034 (P2014-95034)の分割
原出願日　平成14年2月18日 (2002.2.18)
(31)優先権主張番号　0104072.4
(32)優先日　平成13年2月19日 (2001.2.19)
(33)優先権主張国　英国 (GB)
(31)優先権主張番号　0124957.2
(32)優先日　平成13年10月17日 (2001.10.17)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100147131
弁理士　今里　崇之
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　ハイディ・ラーネ
スイス、ツェーハー－４０５２バーゼル、レーエンマットシュトラーセ１８９番
最終頁に続く

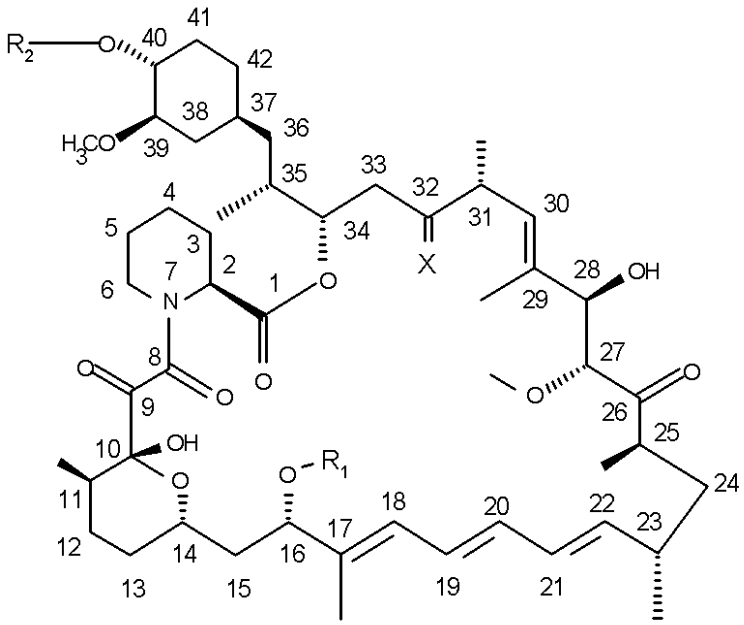
(54)【発明の名称】癌の処置

(57)【要約】　（修正有）
【課題】ラパマイシン誘導体を含む新規な固形腫瘍処置剤の提供。
【解決手段】４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンを有効成分として含む多様な固形腫瘍の処置剤。さらに乳癌の処置において使用するための４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンとアロマターゼ阻害剤との組合せも提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンを有効成分として含む、脳および他の中枢神経系の腫瘍；頭部および／または頚部の癌；乳房の腫瘍；循環器系の腫瘍；排泄系の腫瘍；胃腸管の腫瘍、肝臓および肝内胆管、胆嚢、胆道のその他の部分、膵臓、他の消化器官、口腔に関する腫瘍；生殖系の腫瘍；鼻腔、中耳、副洞、喉頭、気管、気管支および肺の呼吸器管の腫瘍；骨格系の腫瘍；皮膚の腫瘍；ならびに末梢神経および自律神経系、結合組織および柔組織、後腹膜および腹膜、眼および付属器、甲状腺、副腎および他の内分泌腺および関連構造を含む他の組織に関わる腫瘍、リンパ節の二次的かつ明記していない悪性新生物(malignant neoplasm)、呼吸器および消化系の二次的な悪性新生物ならびに他の部位の二次的悪性新生物から選択される固形腫瘍の処置剤。
【請求項２】
固形腫瘍の増殖を阻害するための、請求項１に記載の処置剤。
【請求項３】
腫瘍退行を誘導するための、請求項１に記載の処置剤。
【請求項４】
固形腫瘍侵襲またはそのような腫瘍増殖に伴う症候の処置のための、請求項１に記載の処置剤。
【請求項５】
腫瘍の転移性拡大を予防するかまたは微小癌組織の増殖を予防もしくは阻害するための、請求項１に記載の処置剤。
【請求項６】
ａ）４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンである第一剤および
ｂ）アロマターゼインヒビターであるコエージント
を有効成分として含む、脳および他の中枢神経系の腫瘍；頭部および／または頚部の癌；乳房の腫瘍；循環器系の腫瘍；排泄系の腫瘍；胃腸管の腫瘍、肝臓および肝内胆管、胆嚢、胆道のその他の部分、膵臓、他の消化器官、口腔に関する腫瘍；生殖系の腫瘍；鼻腔、中耳、副洞、喉頭、気管、気管支および肺の呼吸器管の腫瘍；骨格系の腫瘍；皮膚の腫瘍；ならびに末梢神経および自律神経系、結合組織および柔組織、後腹膜および腹膜、眼および付属器、甲状腺、副腎および他の内分泌腺および関連構造を含む他の組織に関わる腫瘍、リンパ節の二次的かつ明記していない悪性新生物(malignant neoplasm)、呼吸器および消化系の二次的な悪性新生物ならびに他の部位の二次的悪性新生物から選択される固形腫瘍の処置のための組合せ剤。
【請求項７】
アロマターゼインヒビターがアタメスタン(atamestane)、エクセメスタン、ホルメスタン(formestane)、アミノグルテチミド、ログレチミド(roglethimide)、ピリドグルテチミド(pyridoglutethimide)、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール(ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールから選択される、請求項６に記載の組合せ剤。
【請求項８】
コエージントがレトロゾールである、請求項７に記載の組合せ剤。
【請求項９】
アロマターゼインヒビターと同時的または逐次的に組み合わせて使用することを特徴とする、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンを有効成分として含む、医薬組成物。
【請求項１０】
アロマターゼインヒビターがアタメスタン(atamestane)、エクセメスタン、ホルメスタン(formestane)、アミノグルテチミド、ログレチミド(roglethimide)、ピリドグルテチミド(pyridoglutethimide)、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール(ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールから選択される

、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
乳癌の処置のための、請求項９または１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
排泄系の腫瘍の処置用医薬の製造における、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンの使用。
【請求項１３】
４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンの単位用量形態が０．１～２５ｍｇである、請求項１２に記載の４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンの使用。
【請求項１４】
膵臓腫瘍の処置用医薬の製造における、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンの使用。
【請求項１５】
４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンの単位用量形態が０．１～２５ｍｇである、請求項１４に記載の４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンの使用。
【請求項１６】
４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンおよびアロマターゼ阻害剤の組合せを含む、医薬組成物。
【請求項１７】
アロマターゼ阻害剤がエクセメスタンである、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
乳癌の処置用医薬の製造のための、請求項１６に記載する医薬組成物の使用。
【請求項１９】
(ａ)４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンとアロマターゼ阻害剤の組合せおよび(ｂ)少なくとも１種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項２０】
乳癌の処置用医薬の製造のための、請求項１９に記載する医薬組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は新規使用、特にラパマイシンおよびその誘導体を含んでなる化合物群の新規使用に関する。
【発明の概要】
【０００２】
ラパマイシンは、ストレプトマイセス・ハイグロスコピカス(Streptomyces hygroscopicus)により産生される既知のマクロライド系抗生物質である。ラパマイシンの適当な誘導体には、例えば、式Ｉ

【化１】



〔式中、
R_1はＣＨ$_3$またはＣ$_{3\sim6}$アルキニルであり、
R_2はＨまたは－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＯＨであり、そして
Ｘは＝Ｏ、(Ｈ,Ｈ)または(Ｈ,ＯＨ)であり、
ただし、Ｘが＝Ｏであり、かつ、R_1はＣＨ$_3$である場合、R_2はＨ以外である。〕
の化合物が含まれる。

【０００３】

式Ｉの化合物は、例えば、ＷＯ ９４／０９０１０、ＷＯ ９５／１６６９１またはＷＯ ９６／４１８０７において開示されており、これらを引用することにより本明細書の一部とする。それらは、開示されたとおりに、またはこれらの引用文献において記載されたのと同様の手順により、製造され得る。

【０００４】

好適な化合物は、３２－デオキソラパマイシン、１６－ペンタ－２－イニルオキシ－３２－デオキソラパマイシン、１６－ペンタ－２－イニルオキシ－３２(Ｓ)－ジヒドロ－ラパマイシン、１６－ペンタ－２－イニルオキシ－３２(Ｓ)－ジヒドロ－４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンであり、そしてさらに好ましくは、ＷＯ ９４／０９０１０中の実施例８として開示された、４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシン(以下、「化合物Ａ」という。)である。

【０００５】

例えばマクロフィリン－１２(ＦＫ－５０６結合タンパク質またはＦＫＢＰ－１２としても知られる。)に結合するといった、例えばＷＯ ９４／０９０１０、ＷＯ ９５／１６６９１またはＷＯ ９６／４１８０７において記載されたような、観察された活性に基づいて、式Ｉの化合物は、例えば急性同種移植拒絶反応の処置において、例えば免疫抑制剤として有用であることが見出されている。今回、式Ｉの化合物は、特に固形腫瘍の、とりわけ進行固形腫瘍(advanced solid tumor)の癌化学療法に有用となる強力な抗増殖特性を有することが見出された。

【０００６】

とりわけ抗癌性化合物が疾患の退行または安定化と関連しない場合において、今なお、固形腫瘍の癌処置の医療的手段を拡大する必要性が存在する。

【０００７】

本発明の特定の知見に関連して、

１．１　固形腫瘍の処置方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療

上有効量の式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
１．２　固形腫瘍の増殖を阻害する方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療上有効量の式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
【０００８】
１．３　腫瘍退行、例えば、腫瘍重量の減少を誘導する方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療上有効量の式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
１．４　固形腫瘍侵襲またはそのような腫瘍増殖に関連した症候を処置する方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療上有効量の式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
１．５　腫瘍の転移性拡大を予防するかまたは微小癌組織の増殖を予防もしくは阻害する方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療上有効量の式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
が提供される。
【０００９】
「固形腫瘍(solid tumor)」なる用語は、リンパ癌以外の(いかなる箇所の)腫瘍および／または転移、例えば、脳および他の中枢神経系の腫瘍(例えば、髄膜、脳、脊髄、脳神経および中枢神経系の他の部分、例えば神経膠芽腫または髄芽腫)；頭部および／または頚部の癌；乳房の腫瘍；循環器系の腫瘍(例えば、心臓、縦隔および胸膜、および他の胸郭内の器官、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織)；排泄系の腫瘍(例えば、腎臓、腎盂、尿管、膀胱、その他の泌尿器)；胃腸管の腫瘍(例えば、食道、胃、小腸、結腸、結腸直腸、直腸Ｓ状部結合部、直腸、肛門、および肛門管)、肝臓および肝内胆管、胆嚢、胆道のその他の部分、膵臓、他の消化器官に関する腫瘍；頭部および頚部；口腔(口唇、舌、歯肉、口底部、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、および唾液腺の他の部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔および咽頭の他の部位)；生殖系の腫瘍(例えば、陰門、膣、子宮頚部、子宮、卵巣、および雌性の生殖器の他の部位、胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および雄性の生殖器に関わる他の部位)；
【００１０】
呼吸器管の腫瘍(例えば、鼻腔および中耳、副洞、喉頭、気管、気管支および肺、例えば小細胞肺癌または非小細胞肺癌)；骨格系の腫瘍(例えば、四肢の骨および関節軟骨、骨関節軟骨および他の部位)；皮膚の腫瘍(例えば、皮膚の悪性メラノーマ、非メラノーマ性皮膚癌、皮膚の基底細胞カルシノーマ、皮膚の扁平上皮細胞カルシノーマ、中皮腫、カポジ肉腫)；ならびに末梢神経および自律神経系、結合組織および柔組織、後腹膜および腹膜、眼および付属器、甲状腺、副腎および他の内分泌腺および関連構造を含む他の組織に関わる腫瘍、リンパ節の二次的かつ明記していない悪性新生物(malignant neoplasm)、呼吸器および消化系の二次的な悪性新生物ならびに他の部位の二次的悪性新生物、を意味する。
【００１１】
本明細書における前記または後記の腫瘍、腫瘍疾患、カルシノーマまたは癌という場合、腫瘍および／または転移の位置が何であれ、元の器官もしくは組織におけるおよび／または他の任意の位置における転移も代替的または追加的に含意される。
【００１２】
一連のさらなる特異的または代替的実施態様において、本発明は、また、
１．６　脱調節性血管新生に関連する疾患の処置方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療上有効量のラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
１．７　脱調節性血管新生を阻害または制御する方法であって、それを必要とする対象において、該対象に治療上有効量のラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、
【００１３】

１．８　化学療法剤の活性を増大させる方法または化学療法剤に対する耐性を克服する方法であって、それを必要とする対象において、該化学療法剤に付随的または逐次的のどちらかで、該対象に治療上有効量のラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物を投与することを含んでなる方法、

１．９　化学療法剤が、宿主細胞または腫瘍形成および／もしくは転移形成に関与するプロセスに命令するか、あるいは増殖、生存、分化または薬剤耐性の獲得のために腫瘍細胞により利用される、シグナル伝達経路のインヒビターである、１．８に記載の方法、

【００１４】

１．１０　ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物が断続的に投与される、上記の方法、

を提供する。

【００１５】

ＣＣＩ７７９は、ラパマイシン誘導体、すなわち、４０－[３－ヒドロキシ－２－(ヒドロキシメチル)－２－メチルプロパノエート]－ラパマイシンまたは薬学的に許容されるその塩であり、そして、例えば米国特許第５,３６２,７１８号において開示されている。ＡＢＴ５７８は、ジエンの還元をさらに含む４０－置換ラパマイシン誘導体である。

【００１６】

脱調節性血管新生に関連する疾患の例としては、限定されるわけではないが、例えば新生物疾患、例えば固形腫瘍が挙げられる。血管新生は、一定の直径、例えば約１～２ｍｍを超えて成長するそれらの腫瘍の必要条件であると考えられている。

【００１７】

一連のさらなる特異的または代替的実施態様において、本発明は、また、

２．１　上記の１．１～１．５で定義された任意の方法における使用のための式Ｉの化合物、

２．２　上記の１．６～１．１０または下記の７で定義された任意の方法における使用のための、ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、

【００１８】

３．１　上記の１．１～１．５で定義された任意の方法における使用のための医薬組成物の製造における使用のための式Ｉの化合物、

３．２　上記の１．６～１．１０または下記の７で定義された任意の方法における使用のために医薬組成物の製造における使用のための、ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、

【００１９】

４．１　１またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤またはその担体とともに式Ｉの化合物を含んでなる、上記の１．１～１．５で定義された任意の方法における使用のための医薬組成物、

４．２　１またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤またはその担体とともに、ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」を含んでなる、上記の１．６～１．１０または下記の７で定義された任意の方法における使用のための医薬組成物、

【００２０】

５．１　ａ)ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」である第１の剤、およびｂ)化学療法剤、例えば後記のものである、コエージェントを含んでなる、組合せ医薬、

５．２　相乗的治療効果を得るための量の、ａ)ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」である第１の剤、およびｂ)下記の(iv)または(v)のパラグラフで定義された化合物から選択される化学療法剤であるコエージェント、を含んでなる組合せ医薬、

【００２１】

６．例えば、付随的または逐次的に、治療上有効量のラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」、および化学療法剤、例えば後記のものである第２の医薬物質、の共投与を含んでなる、上で定義された方法、

【００２２】

７．移植後のリンパ組織増殖性の障害またはリンパ腺癌、例えば腫瘍侵襲またはそのような腫瘍増殖に関連する症候を処置する方法であって、それを必要とする対象において、該対象に、例えば付随的または逐次的に、ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８または式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」、および化学療法剤、例えば後記のものである第２の医薬物質の共投与を含んでなる方法、
を提供する。

【００２３】

「リンパ腺癌(lymphatic cancer)」なる用語は、例えば血液およびリンパ系の腫瘍(例えばホジキン病、非ホジキン病性リンパ腫、バーキットリンパ腫、ＡＩＤＳ－関連リンパ腫、悪性免疫増殖疾患、多発性骨髄腫および悪性形質細胞新生物(malignant plasma cell neoplasm)、リンパ性白血病、骨髄性白血病、急性または慢性リンパ性白血病、単球性白血病、特定の細胞型の他の白血病、特定されていない細胞型の白血病、リンパ球の他の特定されていない悪性新生物、造血および関連組織、例えばびまん性大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫または皮膚Ｔ細胞リンパ腫)を意味する。

【００２４】

「化学療法剤」なる用語は、とりわけ、ラパマイシンまたはその誘導体以外の任意の化学療法剤を意味する。化学療法剤は、

ｉ．アロマターゼインヒビター、

ｉｉ．抗エストロゲン、抗アンドロゲン(とりわけ、前立腺癌の場合において)またはゴナドレリンアゴニスト、

ｉｉｉ．トポイソメラーゼＩインヒビターまたはトポイソメラーゼＩＩインヒビター、

ｉｖ．微小管活性化剤、アルキル化剤、抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬またはプラチナ化合物、

ｖ．タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的化／減少化する化合物、さらなる抗血管新生性化合物、あるいは細胞分化プロセスを誘導する化合物、

ｖｉ．ブラジキニン１レセプターまたはアンギオテンシンＩＩアンタゴニスト、

【００２５】

ｖｉｉ．シクロオキシゲナーゼインヒビター、ビスホスホネート、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、ヘパラナーゼインヒビター(ヘパラン硫酸の分解を妨げる)、例えばＰＩ－８８、生物学的応答修飾因子、好ましくはリンフォカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロンγ、ユビキチン化インヒビター、または抗アポトーシス経路をブロックするインヒビター、

ｖｉｉｉ．Ｒａｓ、例えばＨ－Ｒａｓ、Ｋ－ＲａｓまたはＮ－Ｒａｓ発癌性アイソフォームのインヒビター、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、例えばＬ－７４４,８３２またはＤＫ８Ｇ５５７、

ｉｘ．テロメラーゼインヒビター、例えばテロメスタチン、

ｘ．プロテアーゼインヒビター、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター、メチオニン アミノペプチダーゼインヒビター、例えばベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソームインヒビター、例えばＰＳ－３４１、
を含むが、これらに限定されない。

【００２６】

本明細書において使用される「アロマターゼインヒビター」なる用語は、エストロゲン産生、すなわち、基質アンドロステンジオンおよびテストステロンの、それぞれ、エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。該用語は、ステロイド

、とりわけアタメスタン(atamestane)、エクセメスタンおよびホルメスタン(formestane)ならびに、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド(roglethimide)、ピリドグルテチミド(pyridoglutethimide)、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール(ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エクセメスタンは、例えば市販されている形態で、例えばＡＲＯＭＡＳＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００２７】

ホルメスタンは、例えば市販されている形態で、例えばＬＥＮＴＡＲＯＮ(商標)の商標名で、投与され得る。ファドロゾールは、例えば市販されている形態で、例えばＡＦＥＭＡ(商標)の商標名で、投与され得る。アナストロゾールは、例えば市販されている形態で、例えばＡＲＩＭＩＤＥＸ(商標)の商標名で、投与され得る。レトロゾールは、例えば市販されている形態で、例えばＦＥＭＡＲＡ(商標)またはＦＥＭＡＲ(商標)の商標名で、投与され得る。アミノグルテチミドは、例えば市販されている形態で、例えばＯＲＩＭＥＴＥＮ(商標)の商標名で、投与され得る。アロマターゼインヒビターである化学療法剤を含んでなる本発明の組合せ剤は、特に、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳房の腫瘍の処置に有用である。

【００２８】

本明細書において使用される「抗エストロゲン」なる用語は、エストロゲン受容体のレベルでエストロゲンの効果に拮抗する化合物に関する。該用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば市販されている形態で、例えばＮＯＬＶＡＤＥＸ(商標)の商標名で、投与され得る。塩酸ラロキシフェンは、例えば市販されている形態で、例えばＥＶＩＳＴＡ(商標)の商標名で、投与され得る。フルベストラントは、ＵＳ ４,６５９,５１６において開示されているように製剤化され得るか、またはそれは、例えば市販されている形態で、例えばＦＡＳＬＯＤＥＸ(商標)の商標名で、投与され得る。抗エストロゲン性の化学療法剤を含んでなる本発明の組合せ剤は、特に、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房の腫瘍の処置に有用である。

【００２９】

本明細書において使用される「抗アンドロゲン」なる用語は、アンドロゲンホルモンの生物学的効果を阻害することができる任意の物質に関し、そして、例えばＵＳ ４,６３６,５０５において開示されたように、製剤化され得るビカルタミド(ＣＡＳＯＤＥＸ(商標))を含むが、これに限定されない。

【００３０】

本明細書において使用される「ゴナドレリンアゴニスト」なる用語は、アバレリックス(abarelix)、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンはＵＳ ４,１００,２７４において開示されており、そして、例えば市販されている形態で、例えばＺＯＬＡＤＥＸ(商標)の商標名で、投与され得る。アバレリックスは、例えば、ＵＳ ５,８４３,９０１において開示されているように、製剤化され得る。

【００３１】

本明細書において使用されるように「トポイソメラーゼＩインヒビター」なる用語は、トポテカン(topotecan)、イリノテカン、９－ニトロカンプトテシン(nitrocamptothecin)および大分子カンプトテシンコンジュゲートＰＮＵ－１６６１４８(ＷＯ９９／１７８０４における化合物Ａ１)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば市販されている形態で、例えばＣＡＭＰＴＯＳＡＲ(商標)の商標名で、投与され得る。トポテカンは、例えば市販されている形態で、例えばＨＹＣＡＭＴＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００３２】

本明細書において使用される「トポイソメラーゼＩＩインヒビター」なる用語には、ドキソルビシン(リポソーム製剤、例えばＣＡＥＬＹＸ(商標)を含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン(nemorubicin)のようなアンスラサイクリ

ン類、アンスラキノン類のミトキサントロンおよびロソキサントロン(losoxantrone)、ならびにポドフィロトキシン類のエトポシドおよびテニポシドが含まれるが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば市販されている形態で、例えばＥＴＯＰＯＰＨＯＳ(商標)の商標名で、投与され得る。テニポシドは、例えば市販されている形態で、例えばＶＭ２６－ＢＲＩＳＴＯＬ(商標)の商標名で、投与され得る。ドキソルビシンは、例えば市販されている形態で、例えばＡＤＲＩＢＬＡＳＴＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。エピルビシンは、例えば市販されている形態で、例えばＦＡＲＭＯＲＵＢＩＣＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。イダルビシンは、例えば市販されている形態で、例えばＺＡＶＥＤＯＳ(商標)の商標名で、投与され得る。ミトキサントロンは、例えば市販されている形態で、例えばＮＯＶＡＮＴＲＯＮ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００３３】

「微小管活性化剤」なる用語は、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド類、例えば、ビンブラスチン、とりわけ硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、とりわけ硫酸ビンクリスチン、ビノレルビン、ディスコデルモリド類およびエポチロン類ならびにそれらの誘導体、例えばエポチロンＢまたはその誘導体を含むが、これらに限定されない微小管安定化剤および微小管不安定化剤に関する。パクリタキセルは、例えばＴＡＸＯＬ(商標)として、例えば市販されている形態で投与され得る。ドセタキセルは、例えば市販されている形態で、例えばＴＡＸＯＴＥＲＥ(商標)の商標名で、投与され得る。硫酸ビンブラスチンは、例えば市販されている形態で、例えばＶＩＮＢＬＡＳＴＩＮ Ｒ.Ｐ.(商標)の商標名で、投与され得る。硫酸ビンクリスチンは、例えば市販されている形態で、例えばＦＡＲＭＩＳＴＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。ディスコデルモリドは、例えばＵＳ ５,０１０,０９９において開示されているように、入手することができる。

【００３４】

本明細書において使用される「アルキル化剤」なる用語は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(ＢＣＮＵまたはＧｌｉａｄｅｌ(商標))を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば市販されている形態で、例えばＣＹＣＬＯＳＴＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。イホスファミドは、例えば市販されている形態で、例えばＨＯＬＯＸＡＮ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００３５】

「抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬」なる用語は、５－フルオロウラシル、カペシタビン、ゲムシタビン、メソトレキセートおよびエダトレキサート(edatrexate)を含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば市販されている形態で、例えばＸＥＬＯＤＡ(商標)の商標名で、投与され得る。ゲムシタビンは、例えば市販されている形態で、ＧＥＭＺＡＲ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００３６】

本明細書において使用される「プラチナ化合物」なる用語は、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチン(oxaliplatin)を含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば市販されている形態で、例えばＣＡＲＢＯＰＬＡＴ(商標)の商標名で、投与され得る。オキサリプラチンは、例えば市販されている形態で、例えばＥＬＯＸＡＴＩＮ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００３７】

本明細書において使用される「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的化／減少化する化合物、またはさらなる抗血管新生性化合物」なる用語は、タンパク質チロシンキナーゼならびに／もしくはセリンおよび／またはトレオニンキナーゼのインヒビター、あるいは脂質キナーゼインヒビター、例えばレセプターチロシンキナーゼの上皮細胞成長因子ファミリー(ホモ－またはヘテロダイマーとしてのＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４)の活性を標的化、減少化または阻害する化合物、レセプターチロシンキナーゼの血管内皮成長因子ファミリー(ＶＥＧＦＲ)、血小板由来成長因子－レセプター(ＰＤＧＦＲ)、繊維芽細胞成長因子－レセプター(ＦＧＦＲ)、インスリン様成長因子レセプタ

ー１(ＩＧＦ－１Ｒ)、Ｔｒｋレセプター チロシンキナーゼファミリー、Ａｘｌレセプター チロシンキナーゼファミリー、Ｒｅｔレセプターチロシンキナーゼ、Ｋｉｔ／ＳＣＦＲレセプター チロシンキナーゼ、ｃ－Ａｂｌファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子の融合生成物(例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌ)、プロテインキナーゼＣのメンバー(ＰＫＣ)およびセリン／トレオニンキナーゼのＲａｆファミリー、ＭＥＫ、ＳＲＣ、ＪＡＫ、ＦＡＫ、ＰＤＫまたはＰＩ(３)キナーゼファミリーのメンバー、またはＰＩ(３)－キナーゼ－関連キナーゼファミリーのメンバー、および／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(ＣＤＫ)のメンバー、ならびにそれらの活性と別のメカニズムを有する抗血管新生化合物、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係もの、を含むがこれらに限定されない。

【００３８】

ＶＥＧＦＲの活性を標的化、減少化または阻害する化合物は、とりわけ、ＶＥＧＦレセプター チロシンキナーゼを阻害するか、ＶＥＧＦレセプターを阻害するか、またはＶＥＧＦに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、そして特に、ＷＯ ９８／３５９５８において総括的におよび具体的に開示された化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば１－(４－クロロアニリノ)－４－(４－ピリジルメチル)フタラジンまたは薬学的に許容されるその塩、例えばコハク酸塩、またはＷＯ ００／０９４９５、ＷＯ ００／２７８２０、ＷＯ ００／５９５０９、ＷＯ ９８／１１２２３、ＷＯ ００／２７８１９およびＥＰ ０ ７６９ ９４７において開示されたもの；M. PrewettらによりCancer Research 59 (1999) 5209-5218において、F. YuanらによりProc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996において、Z. ZhuらによりCancer Res. 58, 1998, 3209-3214において、およびJ. MordentiらによりToxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999において開示されたもの；ＷＯ ００／３７５０２およびＷＯ ９４／１０２０２において開示されたもの；Angiostatin(商標)(M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328により記載された); Endostatin(商標)(M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285により記載された); アントラニル酸アミド；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；または抗－ＶＥＧＦ抗体または抗－ＶＥＧＦレセプター抗体、例えばＲｈｕＭａｂである。

【００３９】

抗体なる用語は、インタクトのモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも２つのインタクトの抗体から形成された多選択性抗体、およびそれらが所望の生物学的活性を示す限りにおいて抗体のフラグメントを意味する。

【００４０】

上皮成長因子レセプターファミリーの活性を標的化、減少化または阻害する化合物は、とりわけ、ＥＧＦレセプターチロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばＥＧＦレセプター、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３およびＥｒｂＢ４を阻害するかまたはＥＧＦもしくはＥＧＦ関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、そして特に、ＷＯ ９７／０２２６６、例えば実施例３９の化合物、またはＥＰ ０ ５６４ ４０９、ＷＯ ９９／０３８５４、ＥＰ ０５２０７２２、ＥＰ ０ ５６６ ２２６、ＥＰ ０ ７８７ ７２２、ＥＰ ０ ８３７ ０６３、ＵＳ ５,７４７,４９８、ＷＯ ９８／１０７６７、ＷＯ ９７／３００３４、ＷＯ ９７／４９６８８、ＷＯ ９７／３８９８３、およびとりわけ、ＷＯ ９６／３０３４７(例えば、ＣＰ ３５８７７４として知られる化合物)、ＷＯ ９６／３３９８０(例えば、化合物ＺＤ １８３９)およびＷＯ ９５／０３２８３(例えば、化合物ＺＭ１０５１８０)において総括的かつ具体的に記載された化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；例えばトラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、セツキシマブ(cetuximab)、イレッサ、ＯＳＩ－７７４、ＣＩ－１０３３、ＥＫＢ－５６９、ＧＷ－２０１６、Ｅ１.１、Ｅ２.４、Ｅ２.５、Ｅ６.２、Ｅ６.４、Ｅ２.１１、Ｅ６.３またはＥ７.６.３である。

【００４１】

ＰＤＧＦＲの活性を標的化、減少化または阻害する化合物は、とりわけ、ＰＤＧＦレセ

プターを阻害する化合物、例えば、Ｎ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体、例えばイマチニブである。

【００４２】

ｃ－ＡｂＩファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的化、減少化または阻害する化合物、例えばＮ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体、例えばイマチニブ；ＰＤ１８０９７０；ＡＧ９５７;またはＮＳＣ ６８０４１０。

【００４３】

プロテインキナーゼＣ、Ｒａｆ、ＭＥＫ、ＳＲＣ、ＪＡＫ、ＦＡＫおよびＰＤＫファミリーのメンバー、またはＰＩ(３)キナーゼまたはＰＩ(３)キナーゼ－関連ファミリーのメンバー、および／またはサイクリン－依存性キナーゼファミリー(ＣＤＫ)のメンバーを標的化、活性化または阻害する化合物は、とりわけ、ＥＰ ０ ２９６ １１０に開示されたスタウロスポリン誘導体、例えば、ミドスタウリンであり；さらなる化合物の例としては、例えばＵＣＮ－０１、サフィンゴール(safingol)、ＢＡＹ ４３－９００６、ブリオスタチン１、ペリフォシン(Perifosine)；イルモフォジン(Ilmofosine)；ＲＯ ３１８２２０およびＲＯ ３２０４３２；ＧＯ ６９７６；Isis ３５２１;またはＬＹ３３３５３１／ＬＹ３７９１９６が挙げられる。

【００４４】

さらなる抗血管新生化合物は、例えばサリドマイド(ＴＨＡＬＯＭＩＤ)およびＴＮＰ－４７０である。

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的化、減少化または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ１、ホスファターゼ２Ａ、ＰＴＥＮまたはＣＤＣ２５のインヒビター、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

【００４５】

細胞分化プロセスを誘導する化合物は、例えば、レチノイン酸、α－、γ－もしくはδ－トコフェロール、またはα－、γ－もしくはδ－トコトリエノールである。

本明細書において使用される「シクロオキシゲナーゼインヒビター」なる用語には、例えばセレコキシブ(Ｃｅｌｅｂｒｅｘ(登録商標))、ロフェコキシブ(Ｖｉｏｘｘ(登録商標))、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸、例えば５－メチル－２－(２'－クロロ－６'－フルオロアニリノ)フェニル酢酸が含まれるが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書において使用される「ヒストンデアセチラーゼインヒビター」なる用語は、ＭＳ－２７－２７５、ＳＡＨＡ、ピロキサミド(pyroxamide)、ＦＲ－９０１２２８またはバルプロ酸を含むが、これらに限定されない。

【００４７】

本明細書において使用される「ビスホスホネート」なる用語には、エトリドロン酸(etridonic acid)、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸(ibandronic acid)、リセドロン酸およびゾレドロン酸が含まれるが、これらに限定されない。「エトリドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＤＩＤＲＯＮＥＬ(商標)の商標名で、投与され得る。「クロドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＢＯＮＥＦＯＳ(商標)の商標名で、投与され得る。「チルドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＳＫＥＬＩＤ(商標)の商標名で、投与され得る。「パミドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＡＲＥＤＩＡ(商標)の商標名で、投与され得る。「アレンドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＦＯＳＡＭＡＸ(商標)の商標名で、投与され得る。「イバンドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＢＯＮＤＲＡＮＡＴ(商標)の商標名で、投与され得る。「リセドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＡＣＴＯＮＥＬ(商標)の商標名で、投与され得る。「ゾレドロン酸」は、例えば市販されている形態で、例えばＺＯＭＥＴＡ(商標)の商標名で、投与され得る。

【００４８】

本明細書において使用される「マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター」なる用語には、コラーゲンペプチド類似およびペプチド非類似インヒビター、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド類似インヒビター バチマスタット(batimastat)およびその経口的に生物利用可能なアナログ、マリマスタット、プリノマスタット(prinomastat)、ＢＭＳ－２７９２５１、ＢＡＹ １２－９５６６、ＴＡＡ２１１またはＡＡＪ９９６が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】

特許出願または科学刊行物が引用されたそれぞれの場合において、その化合物に関連する主題発明を、引用により本願の一部とする。同様に、薬学的に許容されるそれらの塩、対応するラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、互変異性体ならびに、存在する場合には上の開示された化合物の対応する結晶変態、例えば、溶媒和物、水和物および多形(これらはそれらの中に開示されている。)も含まれる。本発明の組合せ剤において活性成分として使用される化合物は、それぞれ、引用文献において記載されたように製造および投与され得る。また、上に示した２を超える別々の活性成分の組合せも本発明の範囲内である。すなわち、本発明の範囲内の組合せ医薬は、３またはそれ以上の活性成分を含み得る。さらに、第１の剤およびコエージェントの両方が、同一の成分ということはない。

【００５０】

上で特定したような固形腫瘍の処置における式Ｉの化合物の利用は、動物試験モデル、ならびに臨床において、例えば後記の方法にしたがって例証され得る。

【実施例】

【００５１】

Ａ． インビトロ

Ａ.１ 他の剤との組合せの抗増殖活性

細胞株、例えば「化合物Ａ」耐性Ａ５４９株(低ｎＭの範囲のＩＣ$_{50}$)対、比較の「化合物Ａ」耐性ＫＢ－３１およびＨＣＴ１１６株(μＭの範囲のＩＣ$_{50}$)を、９６－ウェルプレート(１００μｌ培地中１,５００細胞／ウェル)に加え、そして２４時間インキュベートする。その後、各化合物(式Ｉの化合物または既知の化学療法剤)の２倍希釈シリーズを、単独または対の組合せのどちらかにてセパレートチューブ中で(８×各化合物のＩＣ$_{50}$で開始して)、そして希釈液をウェルに加える。次いで、細胞を３日間、再びインキュベートする。メチレンブルー染色を４日目(day 4)に行い、そして結合した染料の量(これは、染料に結合する生存細胞の数に比例する。)を測定する。

【００５２】

その後、ＩＣ$_{50}$を、Ｃａｌｃｕｓｙｎプログラムを用いて測定する。これにより、相互作用、すなわち、いわゆる非排他的組合せインデックス(ＣＩ)を測定することができる。ここで、ＣＩ 約１＝相互作用はほとんど相加的；０.８５～０.９＝やや相乗的；＜０.８５＝相乗的である。本アッセイにおいて、式Ｉの化合物は、別の化学療法剤との組合せにおいて興味深い抗増殖活性を示す。例えば、下記のＣＩ値は、「化合物Ａ」とシスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビンおよびドキソルビシンの組合せで得られ、これらは相乗的効果を示している。

【表１】

	CI			
細胞株	シスプラチン	パクリタキセル	ゲムシタビン	ドキソルビシン
KB-31	0.74	0.9	0.79	0.7
A549	0.47	0.74	0.76	0.64
HCT116	0.47	0.3	0.9	0.52

【００５３】

さらに、本アッセイにおいて、「化合物Ａ」は、Ａ５４９細胞の生存度の減少およびゲムシタビンと組み合せて使用した場合の細胞死の減少を増強する。

【００５４】

Ａ.２　抗血管新生活性

ヒト臍帯静脈内皮細胞(ＨＵＶＥＣ)に対する、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば「化合物Ａ」の抗増殖活性のインビトロアッセイにおいて、ＶＥＧＦ－およびｂＦＧＦ－およびＦＢＳ－刺激性増殖に関して、それぞれ、１２０±２２ｐＭおよび８４１±３９６、および＞１００００ｐＭのＩＣ$_{50}$値が示される。さらに、ｂＦＧＦ－刺激性正常ヒト皮膚繊維芽細胞(ＮＨＤＦ)増殖に対する「化合物Ａ」の有意な効果は、同じ濃度範囲で観察されない。これらの結果により、「化合物Ａ」がＨＵＶＥＣの増殖を阻害し、特にＶＥＧＦ－誘発性増殖に対して強力であることが示される。ＶＥＧＦは重要なプロ－血管新生因子である。

【００５５】

Ｂ.　インビボ

下記のアッセイにおいて、抗腫瘍活性をＴ／Ｃ％(処置動物の腫瘍容積における平均増加を、対照動物の腫瘍容積の平均増加で除し、１００をかけたもの)、および％縮退(腫瘍容積から最初の腫瘍容積を引き、最初の腫瘍容積で除し、そして１００をかけたもの)で表す。

【００５６】

Ｂ.１　Ａ５４９ヒト肺腫瘍異種移植片における活性

Ａ５４９腫瘍のフラグメント(約２５ｍｇ；ＣＣＬ　１８５細胞株由来、ＡＴＣＣ、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ　ＭＤ、ＵＳＡ)を、ＢＡＬＢ／ｃヌードマウスの左わき腹に皮下移植する。腫瘍移植後の７日目または１２日目に処置を開始する。試験化合物を、それぞれ、７／１２日目～３８／５５日目に、１日１回経口投与する。本アッセイにおいて、０.１ｍｇ／ｋｇ～２.５ｍｇ／ｋｇの１日投与量で投与した場合、式Ｉの化合物は用量依存性の腫瘍増殖の阻害を示す；例えば、１つの典型的実験において、２.５ｍｇ／ｋｇの投与量で投与された場合の「化合物Ａ」は持続的縮退をもたらす(４１％)；０.５ｍｇ／ｋｇの投与量では、一過性の縮退がもたらされる(１７日目で３８％)が、最終的なＴ／Ｃは１６％である。そして、０.１ｍｇ／ｋｇの投与量では腫瘍成長を遅延させ、最終的なＴ／Ｃは４３％である(対照動物のＴ／Ｃは１００％である。)。

【００５７】

Ｂ.２　ＫＢ－３１ヒト類表皮性腫瘍異種移植片における活性

ＫＢ－３１腫瘍のフラグメント(約２５ｍｇ；Ｒｏｓｗｅｌｌ　Ｐａｒｋ　Ｍｅｍｏｒｉａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｂｕｆｆａｌｏ、ＮＹ、ＵＳＡから入手した細胞株由来)を、ＢＡＬＢ／ｃヌードマウスの左わき腹に皮下移植する。腫瘍移植後７日目または１０日目に、処置を開始する。試験化合物を、それぞれ、７／１０日目～２５／３５日目に、１日１回経口投与する。抗腫瘍活性を、上で示したＴ／Ｃ％で表す。本アッセイにおいて、１日に０.５ｍｇ／ｋｇ～２.５ｍｇ／ｋｇの範囲で投与する場合、式Ｉの化合物は腫瘍の増殖を阻害する；例えば、１つの典型的な実験において、２.５ｍｇ／ｋｇ／日の投与量で投与された場合の「化合物Ａ」は、２５％の最終的Ｔ／Ｃ値をもたらす(対照動物のＴ／Ｃは１００％である。)。

【００５８】

Ｂ.３　ＣＡ２０９４８ラット膵臓腫瘍における活性

雄性Ｌｅｗｉｓラットにおいて、ドナーラット由来のＣＡ２０９４８腫瘍細胞懸濁液を左わき腹に皮下注射することにより、腫瘍を確立する。接種後４日目に処置を開始する。試験化合物を、接種後４日目から９～１５日目に、１日１回（週に６日）経口投与する。抗腫瘍活性を、上で示したＴ／Ｃ％で表す。本アッセイにおいて、０.５ｍｇ／ｋｇ～２.５ｍｇ／ｋｇの１日投与量で投与した場合、式Ｉの化合物は腫瘍増殖を阻害する；例えば、典型的な実験において、２.５ｍｇ／ｋｇの１日投与量で投与した場合の「化合物Ａ」は、２３％の最終的Ｔ／Ｃ値をもたらす。同じ実験において、５ｍｇ／ｋｇで週に２回断

続的に「化合物Ａ」を投与すると、最終的なＴ／Ｃ値は３２％となる。対照のビヒクルと比べた場合、「化合物Ａ」は、これらのアッセイにおいて、ＣＡ２０９４８膵臓腫瘍の増殖の速度を、有意に、かつ、一貫して、減少させる(対照動物のＴ／Ｃは１００％と定義される。)。

【００５９】

式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」を、上で開示した手順にしたがう更なる腫瘍モデルにおいて試験した。例えば、「化合物Ａ」の２.５ｍｇ／ｋｇまたは５ｍｇ／ｋｇの１日投与量は、ヒトＮＣＩ Ｈ－５９６肺腫瘍モデルおよびヒトＭＥＸＦ ９８９メラノーマ腫瘍モデルに投与した場合、それぞれ、１８％および９％の最終Ｔ／Ｃをもたらす；同所性マウスＢ１６／ＢＬ６メラノーマ腫瘍モデルに投与した場合、５ｍｇ／ｋｇでは２０％(一次腫瘍)および３６％(頚部リンパ節転移)の最終Ｔ／Ｃがもたらされ、そしてヒトＡＲ４２Ｊ膵腫瘍モデルに投与された場合は２４％であり；２.５ｍｇ／ｋｇでは、多剤耐性(ＭＤＲ)ヒトＫＢ－８５１１類表皮性腫瘍モデルに投与された場合、２８％の最終Ｔ／Ｃがもたらされる。式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」が、ヒトＡＲ４２Ｊ膵腫瘍を移植したマウスに、断続的に、例えば週に連続して２日または週に２回投与された場合も、また、良好な抗腫瘍応答が得られる。

【００６０】

Ｂ.４　ドキソルビシンとの組合せ

ヒトＫＢ－３１類表皮腫瘍を移植したマウスを、週に１回５ｍｇ／ｋｇ静脈注射の投与量のドキソルビシンで、１日１回２.５ｍｇ／ｋｇ経口投与の投与量の式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」で、または両者の組合せで、２１日間処置する。その後、式Ｉの化合物が従来の剤に対して応答する腫瘍の増殖を抑制するかどうかを調べるために、組合せ処置群において、式Ｉの化合物単独での処置を継続する。抗腫瘍活性を、上に示したように、Ｔ／Ｃ％または％縮退で表す。例えば、「化合物Ａ」とドキソルビシンの組合せ剤は、いずれか一方の剤(「化合物Ａ」、Ｔ／Ｃ ３２％；ドキソルビシン ４４％縮退)と比較してより大きな抗腫瘍効果(７４％縮退)をもたらす。「化合物Ａ」での処置を加える場合、ドキソルビシンにより引き起こされる体重減少の増悪は全く起こらない。ドキソルビシンの投与を止めた後の、組合せ処置群における「化合物Ａ」での処置を継続することは、腫瘍の増殖を阻害し、ドキソルビシン単独治療群の腫瘍容積は、組合せ処置群のそれよりも有意に大きい。さらに、組合せ剤は処置終了後１４日目において、ドキソルビシン単独(３／８腫瘍)よりも大きな治癒率(８／８腫瘍)をもたらすと思われる。

【００６１】

Ｂ.５　シスプラチンとの組合せ

ヒトＮＣＩ Ｈ－５９６肺腫瘍が移植されたマウスを、週に１回２.５ｍｇ／ｋｇ静脈注射の投与量のシスプラチンで、１日１回２.５ｍｇ／ｋｇ経口投与の投与量の式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」で、または両者の組合せで、２１日間処置する。抗腫瘍活性を、上で示したように、Ｔ／Ｃ％または％縮退で表す。「化合物Ａ」とシスプラチンの組合せ剤は、どちらか一方の剤と比べて(「化合物Ａ」、Ｔ／Ｃ ２６％；シスプラチン、Ｔ／Ｃ ２６％)、より優れた抗腫瘍効果(５％縮退)をもたらす。該組合せ剤は、耐容性の悪化をもたらさなかった。

【００６２】

Ｂ.６　抗血管新生活性

Ｂ１６／ＢＬ６細胞(5×10^{4})を、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの耳に皮内注射する。７日後に、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば「化合物Ａ」、あるいはビヒクルでの処置を開始する。一次腫瘍および頚部リンパ節を、管密度(vessel density)の測定のために毎日処置し、２週間後に回収する。腫瘍の導管の内皮を、マウスの屠殺の少し前に静脈注射した核染色色素(Ｈｏｅｃｈｓｔ ３３３４２、２０ｍｇ／ｋｇ)を用いて可視化する。

【００６３】

腫瘍および転移を急速冷凍し、断片をエピ蛍光源(epifluorescent source)を備えた光学顕微鏡で調べる。蛍光Ｈ３３３４２－標識内皮細胞を、導管の数および腫瘍部位全体の

大きさを測定するために使用する。管を、１０μｍ－サイズの範囲のグループに割り当てる。管の大きさの分布を、頻度ヒストグラム分析(histogram frequency analysis)を用いて評価する。５ｍｇ／ｋｇ経口投与の投与量で、ラパマイシンまたはその誘導体は、対照と比較して、一次腫瘍(例えば、「化合物Ａ」ではＴ／Ｃ　５０％)および転移(例えば、「化合物Ａ」ではＴ／Ｃ　４０％)の両方において、管密度を減少させる。ラパマイシンまたはその誘導体、例えば「化合物Ａ」は、また、転移における管サイズ分布も変化させる。

【００６４】

Ｂ.７　抗血管新生剤との組合せ

Ｂ１６／ＢＬ６細胞(５×１０^{4})を、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの耳に皮内注射する。７日後に、ラパマイシンまたはその誘導体、例えば「化合物Ａ」、ＶＥＧＦレセプター チロシンキナーゼインヒビター、例えば１－(４－クロロアニリノ)－４－(４－ピリジルメチル)フタラジンまたはその塩、例えばコハク酸塩、あるいは両者の組合せでの処置を開始し、そして、一次腫瘍の成長および重量に対する効果ならびに頚部リンパ節の転移を、それぞれ、モニターする。毎日の、抗血管新生剤(１００ｍｇ／ｋｇ経口投与)またはラパマイシンまたはその誘導体、例えば「化合物Ａ」、(１ｍｇ／ｋｇ経口投与)の単独投与は、一次腫瘍の大きさを減少させる(最終Ｔ／Ｃ：それぞれ、６５％および７４％)が、これら２つの剤の組合せ剤は相乗的である(Ｔ／Ｃ　１２％)。ラパマイシンまたはその誘導体、例えば「化合物Ａ」および抗血管新生剤単独での処置は、(局所的転移に関連する)頚部リンパ節の重量を減少させる(Ｔ／Ｃ：それぞれ、７５％および３４％)が、該組合せ剤は、さらにリンパ節重量を減少させる(Ｔ／Ｃ　１３％)。

【００６５】

該処置は、対照と比較して、有意に体重増加を促進する。一次腫瘍に関して、可能性のある相互作用の分析により、抗血管新生剤／対照＝０.６６；「化合物Ａ」／対照＝　０.７７；「化合物Ａ」および抗血管新生剤／対照＝０.１３５と、「化合物Ａ」および抗血管新生剤は相乗的であることが示される。「化合物Ａ」および抗血管新生剤／対照は、「化合物Ａ」／対照×抗血管新生剤／対照(０.５１)よりも小さいので、これは相乗的と定義される。転移に関して、分析により、また、抗血管新生剤／対照＝０.３３７；「化合物Ａ」／対照＝０.７５；「化合物Ａ」および抗血管新生剤／対照＝０.１２２と、「化合物Ａ」と抗血管新生剤は相乗的であることが示される。「化合物Ａ」および抗血管新生剤／対照は、「化合物Ａ」／対照×抗血管新生剤／対照(０.２５２)よりも小さいので、これもまた相乗的と定義される(Clark, Breast Cancer Research Treatment 1997;46:255)。

【００６６】

Ｃ.　臨床試験

Ｃ.１　固形腫瘍における単独治療として式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」の臨床上の利点の調査

研究の目的：漸増投与研究において、週に１回経口投与した該化合物の最適投与量、および固形腫瘍における最適投与量の効力を同定すること。

【００６７】

本研究は２部に分かれている：

第１部：

第１の目的：週に１回経口投与された式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」の最適投与量を同定し、これを、ｍＴＯＲの延長された阻害、およびインビボ前臨床レベルの抗腫瘍効果を達成するものと少なくとも同等の該化合物の血中濃度に関連した最小限の投与量であると仮定する。

【００６８】

第２の目的：癌患者に単独投与した場合の該化合物の安全性評価および腫瘍代謝活性における変化の評価

計画：進行性悪性固形腫瘍を有し、難治性または標準的治療に抵抗性の、４患者連続的グループに、式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」を、７日ごとに異なる投与量(グループ

１に５ｍｇを投与し；グループ２に１０ｍｇを投与し、グループ３に２０ｍｇを投与する。)で、４週間投与する。第４週において、薬動力学的プロフィール、および末梢リンパ球におけるｐ７０ｓ６キナーゼの阻害により反映されるｍＴＯＲ阻害のプロフィールを確立する。比較１８－フルオロデオキシグルコース(ＦＤＧ)ポジトロン放射型断層(ＦＤＧ－ＰＥＴ)イメージング(１回目の投与前、３回目の投与後)を行い、腫瘍代謝の変化を調べる。

【００６９】

患者の主な選択分類：進行期(ＩＩＩ～Ｖ)固形腫瘍を有し、難治性または標準的治療に抵抗性の成人。少なくとも１つの腫瘍性病変が測定され得る(１つの寸法において、＞２０ｍｍ)。

評価のための主な変数：安全性(有害事象)、標準的血清生化学および血液学、試験化合物の血液レベル、リンパ球ｐ７０－ｓ６キナーゼ活性、ＦＤＧ－ＰＥＴによる腫瘍グルコース取り込みの変化。

【００７０】

第２部：

第１の目的：腫瘍応答により示されたような第１部において同定された、最適投与量で週に１度投与された場合の、進行性固形腫瘍を有する患者における、式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」の効力を調べること。

【００７１】

第２の目的：この投与量での該化合物の安全性評価

計画：難治性または標準的治療に抵抗性の、進行性の、進行期の固形腫瘍を有する２０人の患者に、第１部の結果として推奨される投与量で該化合物を投与する。患者の一般的な臨床状態を、身体的および実験室的試験により毎週調べる。腫瘍重量の変化を、放射線実験により２ヵ月ごとに評価する。最初に、患者は２ヵ月間の処置を受ける。その後、彼らの疾患が進行しない限り処置を続け、そして該医薬は十分に認容される。

【００７２】

評価のための主な変数：安全性(有害事象)、標準的血清生化学および血液学、コンピューター・トモグラフィー(ＣＴ)スキャンまたは磁気共鳴イメージング(ＭＲＩ)による腫瘍の大きさ。

【００７３】

Ｃ.２　組合せ処置

適当な臨床試験は、例えば、進行性固形腫瘍を有する患者におけるオープンラベル、非無作為化、漸増投与試験である。このような試験により、特に、本発明の組合せ剤の活性成分の相乗性が証明される。増殖性疾患に対する有利な効果は、これらの試験の結果を通して、または当業者にそれ自体既知の試験計画を変更したものにより、直接的に決定され得る。このような試験は、特に、該活性成分を用いる単独治療と本発明の組合せ剤の効果を比較するのに適している。好ましくは、最大許容投与量(Maximum Tolerated Dosage)に達するまで、(ａ)の剤の投与量を漸増し、そして、コエージェント(ｂ)を固定投与量で投与する。代わりに、(ａ)の剤を固定投与量で投与し、そしてコエージェント(ｂ)の投与量を漸増させる。各患者は、毎日または断続的に、(ａ)の剤を投与される。処置の効果は、このような研究、例えば、６週ごとの腫瘍の放射線学的評価により、１２、１８または２４週後に測定され得る。

【００７４】

代わりに、プラセボ－対照、二重盲検試験が、本明細書に記載の本発明の組合せ剤の利点を証明するために使用され得る。

【００７５】

式Ｉの化合物が単独で使用される場合、本発明の方法の実施において必要とされる１日投与量は、例えば、使用される化合物、宿主、投与様式および処置されるべき病状の重症度に依存して変動する。好適な１日投与量の範囲は、単回投与または分割投与で、おおよそ、０.１～２５ｍｇである。患者のための適当な投与量は、例えば、０.１～２５ｍｇ経

口投与のオーダーである。「化合物Ａ」は任意の通常の経路、特に経腸的、例えば経口的に、例えば錠剤、カプセル剤、内用液の形態で、経鼻的に、経肺的(吸入により)に、または非経腸的に、例えば注射可能な溶液または懸濁液の形態で、投与され得る。経口投与に適した単位投与形態は、１またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤またはその担体とともに、約０.０５～１２.５ｍｇ、通常０.２５～１０ｍｇの「化合物Ａ」を含んでなる。

【００７６】

本発明の組合せ剤は、また、外科的処置、軽度の延長した全身性高熱および／または放射線治療と組み合せて適用され得る。

【００７７】

本発明の組合せ医薬の投与は、例えば新生物形成の減速、阻止、または反転あるいはより長時間の腫瘍応答に関して、有利な効果、例えば相乗的治療効果のみならず、本発明の組合せ剤において使用された薬学的に活性な成分のうちの１つのみを適用する単独治療と比べた場合、特に抗癌剤として知られる他の化学療法剤に難治性の腫瘍の処置において、さらに驚くべき有利な効果、例えば、より少ない副作用、改善されたクオリティー・オブ・ライフまたは減少した死亡率および罹患率をもたらす。第１の(ａ)剤と組み合せて適用した場合、特に、腫瘍組織および腫瘍細胞におけるコエージェント(ｂ)の増加した取り込みが観察される。

【００７８】

さらに有利な点は、より少ない投与量の本発明の組合せ剤の活性成分が使用され得ることである。例えば、有利な点は、しばしばより少ない量の投与量が必要されることのみならず、より少ない頻度で適用されること、または腫瘍形成の増殖を制御しながら、副作用の発生を抑えるために使用され得ることである。これは、処置される患者の希望と要求にしたがうものである。

【００７９】

本発明の１つの実施態様にしたがって、好適な組合せ医薬は、

ａ)式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」、および

ｂ)コエージェントとしての、上の(ii)、(iii)または(iv)のパラグラフで示した１またはそれ以上の化合物、例えばカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビンまたはドキソルビシン

を含んでなる。

カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビンまたはドキソルビシンと式Ｉの化合物、例えば「化合物Ａ」との相乗的な組合せが、特に好ましい。

【００８０】

さらに好ましい組合せ医薬は、例えば、

ａ)ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ－７７９、ＡＢＴ５７８または「化合物Ａ」、および

ｂ)コエージェントとしての、上の(i)および(v)～(x)のパラグラフで示した１またはそれ以上の化合物、好ましくは、上の(v)のパラグラフで特定した１またはそれ以上の化合物

を含んでなる組合せ剤である。

例えば、ラパマイシンまたはその誘導体、例えばＣＣＩ－７７９、ＡＢＴ５７８または「化合物Ａ」と、ＶＥＧＦＲ、ＥＧＦＲファミリー、ＰＤＧＦＲ、ｃ－ＡＢｌファミリーのメンバーまたはプロテインキナーゼＣの活性を標的化、減少化または阻害する化合物、例えば上で開示されたものとの相乗的組合せ剤が好ましい。

【００８１】

本発明の１つの特異的実施態様は、乳癌の予防、進行の遅延化または処置のための、あるいは乳癌の予防、進行の遅延化または処置用の医薬製造のための、本発明の組合せ剤の使用に関する。好ましくは、このような実施態様において、組合せ剤は、コエージェント

ｂ)として、アロマターゼインヒビター、例えばアロマターゼインヒビター レトロゾール、抗エストロゲン剤、例えばタモキシフェン、トポイソメラーゼＩＩインヒビター、例えばドキソルビシン、または微小管活性化剤、例えばパクリタキセルを含んでなる。

【００８２】

本発明の別の実施態様は、肺癌の予防、進行の遅延化または処置のための、あるいは肺癌の予防、進行の遅延化または処置用医薬の製造のための、本発明の組合せ剤の使用に関する。好ましくは、このような実施態様において、本発明の組合せ剤は、コエージェントｂ)としてプラチナ化合物、例えばカルボプラチン、または微小管活性化剤、例えばパクリタキセルを含んでなる。

【００８３】

本発明の別の実施態様は、膵癌の予防、進行の遅延化または処置のための、あるいは膵癌の予防、進行の遅延化または処置用医薬の製造のための、本発明の組合せ剤の使用に関する。好ましくは、このような実施態様において、本発明の組合せ剤は、コエージェントｂ)として、抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬、例えばゲムシタビンを含んでなる。

【００８４】

本発明の別の実施態様は、神経膠芽腫の予防、進行の遅延化または処置のための、あるいは神経膠芽腫の予防、進行の遅延化または処置用医薬の製造のための、本発明の組合せ剤の使用に関する。好ましくは、そのような実施態様において、本発明の組合せ剤はコエージェントｂ)としてアルキル化剤、例えばＢＣＮＵを含んでなる。

【００８５】

本発明のさらなる実施態様は、リンパ腺癌の処置における化学療法剤、例えば上に開示したもの、と組み合わせたラパマイシンまたはその誘導体の使用に関する。該組合せ剤は、さらに、コエージェントｂ)として、ブスルファン、シタラビン、６－チオグアニン、フルダラビン、ヒドロキシウレア、プロカルバジン、ブレオマイシンまたはメソトレキセートを含み得る。トポイソメラーゼＩＩインヒビター、例えばダウノマイシン、あるいは、特に、ＰＤＧＦＲまたはｃ－ＡｂＩファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的化、減少化または阻害する化合物、例えばイマチニブが、コエージェント(ｂ)として好ましい。

【００８６】

本明細書において使用される「共投与」または「組合せ投与」などの用語は、単一の患者に、選択された複数の治療剤の投与を包含することを意味し、そして、該治療剤が必ずしも同じ投与経路により、または同時に投与されるわけではない治療レジメン(treatment regimen)を含むことを意図する。

【００８７】

本発明の組合せ剤を含んでなる増殖性悪性疾患に対して組み合わせで治療上有効な量を含む医薬組成物を提供することが本発明の目的の１つである。本組成物において、第１の剤ａ)およびコエージェント(ｂ)は、１つの組合せ単位投与形態または２つの別個の単位投与形態で、ともに、一方の後に他方を、または個別的に、投与され得る。単位投与形態は、また、固定された組合せ剤であり得る。

【００８８】

本発明にしたがう、第１の剤ａ)およびコエージェントｂ)の個別的投与のための、ならびに固定された組合せ剤、すなわち少なくとも２つの組合せパートナーａ)およびｂ)を含む単一のガレヌス製剤での投与のための、医薬組成物は、それ自体公知の方法で製造され得、そして治療上有効量の、単独、あるいは１またはそれ以上の薬学的に許容される担体または希釈剤、とりわけ経腸投与または非経腸投与に適したものと組み合せた、少なくとも１つの薬理学的に活性な組合せパートナー、例えば上に示したものを含んでなる、ヒトを含む哺乳動物(温血動物)への経腸的、例えば経口的または直腸的、および非経腸投与に適したものである。

【００８９】

適当な医薬組成物は、例えば、約０．１％～約９９．９％、好ましくは約１％～約６０％

の活性成分(複数も可)を含む。経腸または非経腸投与のための組合せ治療のための医薬製剤は、例えば、単位投与形態のもの、例えば糖衣錠、錠剤、カプセル剤または坐剤またはアンプル剤である。特記しない限り、これらは自体公知の方法で、例えば通常の混合、造粒、シュガーコーティング、溶解、または凍結乾燥工程により、製造される。個々の投与形態のそれぞれの投与量中に含まれる組合せパートナーのユニット含量は、それ自体、有効量を構成する必要はないものと考えられる。何故なら、必要とされる有効量は、複数の投与ユニットの投与により達成され得るからである。

【００９０】

特に、治療上有効量の本発明の組合せ剤の個々の組合せパートナーは、同時的または逐次的におよび任意の順番で投与され得、そしてその構成成分は、個別的または固定された組合せ剤として投与され得る。例えば、本発明にしたがう増殖性悪性疾患の進行の遅延または処置方法は、同時的または任意の順序で逐次的に、合わせて治療上有効になる量で、好ましくは相乗的有効量で、例えば本明細書に記載の量に対応する投与量で毎日または断続的に、(i)遊離または薬学的に許容される塩の形態の第１の剤ａ)を投与すること、および(ii)遊離または薬学的に許容される塩の形態のコエージェントｂ)を投与することを含み得る。

【００９１】

本発明の組合せ剤の個々の組合せパートナーは、治療過程の間の異なる時点で別々に、または分割もしくは単一の組合せ形態で同時的に、投与され得る。さらに、「投与」なる用語は、また、インビボでそれ自体組合せパートナーに変換される組合せパートナーのプロドラッグの使用を包含する。本発明は、したがって、このような同時的治療法または改変された処置のすべてを包含するものとして理解されるべきであり、そして「投与」なる用語は、そのように理解されるべきである。

【００９２】

本発明の組合せ剤において使用される個々の組合せパートナーの有効投与量は、使用される特定の化合物または医薬組成物、投与様式、処置される病状、処置される病状の重症度に依存して変動し得る。したがって、本発明の組合せ剤の投与レジメンは、投与経路ならびに患者の腎および肝機能を含むさまざまな要因にしたがって選択される。通常の知識を有する医師、臨床医または獣医師は、該病状を予防、抑制、または阻止するのに必要とされる単一の有効成分の有効量を容易に決定および処方することができる。毒性なしに効力を生ずる範囲内の活性成分の濃度を達成する最適の処方には、標的部位に対する活性成分の利用能の動力学に基づく治療法が必要とされる。

【００９３】

第１の剤ａ)の１日投与量は、もちろん、さまざまな要因、例えば選択される化合物、処置されるべき特定の疾患および所望の効果に依存して変動するものであろう。しかしながら、一般的に、満足な結果が、単回投与または分割投与として、約０.１～２５ｍｇのオーダーの１日投与量の割合での、ラパマイシンまたはその誘導体の投与により達成される。ラパマイシンまたはその誘導体、例えば式Ｉの化合物は、任意の通常の経路、特に経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤、カプセル剤、内用液の形態で、または非経腸的に、例えば注射可能な溶液または懸濁液の形態で、投与され得る。経口投与に適した単位投与形態は、１またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤またはその担体とともに、約０.０５～１０ｍｇの活性成分、例えば「化合物Ａ」を含んでなる。

【００９４】

ファドロゾールは、約０.５～約１０ｍｇ／日、好ましくは約１～約２.５ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに経口的に投与され得る。エクセメスタンは、ヒトに、約５～約２００ｍｇ／日、好ましくは約１０～約２５ｍｇ／日の間を変動して経口的に、または約５０～５００ｍｇ／日、好ましくは約１００～約２５０ｍｇ／日の間を変動して非経腸的に、投与され得る。該薬物が別々の医薬組成物で投与される場合には、ＧＢ ２,１７７,７００において開示された形態で投与され得る。ホルメスタンは、約１００～５００ｍｇ／日、好ましくは約２５０～約３００ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに非経腸

的に投与され得る。
【００９５】
アナストロゾールは、約０．２５～２０ｍｇ／日、好ましくは約０．５～約２．５ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに経口的に投与され得る。アミノグルテミドは、約２００～５００ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【００９６】
クエン酸タモキシフェンは、約１０～４０ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【００９７】
ビンブラスチンは、約１．５～１０ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。硫酸ビンクリスチンは、約０．０２５～０．０５ｍｇ／ｋｇ(体重)＊週の間を変動する投与範囲でヒトに非経腸的に投与され得る。ビノレルビンは、約１０～５０ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【００９８】
リン酸エトポシドは、約２５～１１５ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲で、例えば５６．８または１１３．６ｍｇ／ｍ^{2}日でヒトに投与され得る。
【００９９】
テニポシドは、ほぼ隔週で約７５～１５０ｍｇの間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。ドキソルビシンは、約１０～１００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲で、例えば２５または５０ｍｇ／ｍ^{2}日でヒトに投与され得る。エピルビシンは、約１０～２００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。イダルビシンは、約０．５～５０ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。ミトキサントロンは、約２．５～２５ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【０１００】
パクリタキセルは、約５０～３００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。ドセタキセルは、約２５～１００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【０１０１】
シクロホスファミドは、約５０～１５００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。メルファランは、約０．５～１０ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【０１０２】
５－フルオロウラシルは、約５０～１０００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲で、例えば５００ｍｇ／ｍ^{2}日でヒトに投与され得る。カペシタビンは、約１０～１０００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。塩酸ゲムシタビンは、約１０００ｍｇ／ｍ^2／週から変動する投与範囲でヒトに投与され得る。メソトレキセートは、約５～５００ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【０１０３】
トポテカンは、約１～５ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。イリノテカンは、約５０～３５０ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【０１０４】
カルボプラチンは、おおよそ４週ごとに、約２００～４００ｍｇ／ｍ^{2}の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。シスプラチンは、おおよそ３週ごとに、約２５～７５ｍｇ／ｍ^{2}の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。オキサリプラチンは、隔週で、約５０～８５ｍｇ／ｍ^{2}の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。
【０１０５】
イマチニブは、約２．５～８５０ｍｇ／日、さらに好ましくは５～６００ｍｇ／日および最も好ましくは２０～３００ｍｇ／日の範囲の投与量でヒトに投与され得る。
【０１０６】

アレンドロン酸は、約５～１０ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。クロドロン酸は、例えば、約７５０～１５００ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。エトリドロン酸は、約２００～４００ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。イバンドロン酸は、３～４週ごとに、約１～４ｍｇの間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。

【０１０７】

リセドロン酸は、約２０～３０ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。パミドロン酸は、３～４週ごとに、約１５～９０ｍｇの間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。チルドロン酸は、約２００～４００ｍｇ／日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。

【０１０８】

トラスツズマブは、約１～４ｍｇ／ｍ^2／週の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。

ビカルタミドは、約２５～５０ｍｇ／ｍ^{2}日の間を変動する投与範囲でヒトに投与され得る。

【０１０９】

１－(４－クロロアニリノ)－４－(４－ピリジルメチル)フタラジンまたはその塩、例えばコハク酸塩は、約５０～１５００、さらに好ましくは約１００～７５０、および最も好ましくは２５０～５００、ｍｇ／日の投与範囲で、ヒトに投与され得る。

【０１１０】

ラパマイシンまたはその誘導体は、本発明にしたがう使用に必要とされる投与量で、十分に許容される。例えば、４週間の毒性試験における「化合物Ａ」のＮＴＥＬは、ラットにおいて０．５ｍｇ／ｋｇ／日、およびサルにおいて１．５ｍｇ／ｋｇ／日である。

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月2日(2014.7.2)

【手続補正１】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンと、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン又はドキソルビシンとの組み合わせを含む、乳癌の治療用医薬組成物。

【請求項２】

４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンとパクリタキセルとの組み合わせを含む、乳癌の予防、進行の遅延化または処置用医薬組成物。

【請求項３】

前記癌が進行した乳癌である、請求項１又は２に記載の組成物。

【請求項４】

前記組み合わせに係る２つの薬剤が、同時投与又は任意の順序で逐次投与されるものである、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５】

３種以上の個別の有効成分を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項６】

第３の有効成分又はさらなる有効成分が、

(i) アロマターゼインヒビター

(ii) 抗エストロゲン、抗アンドロゲンまたはゴナドレリンアゴニスト、

(iii) トポイソメラーゼＩインヒビターまたはトポイソメラーゼＩＩインヒビター、

(iv) 微小管活性化剤、アルキル化剤、抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬またはプラチナ化合物、

（ｖ）タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的化／減少化する化合物、さらなる抗血管新生性化合物、あるいは細胞分化プロセスを誘導する化合物、
（ｖｉ）ブラジキニン１レセプターまたはアンギオテンシンＩＩアンタゴニスト、
（ｖｉｉ）シクロオキシゲナーゼインヒビター、ビスホスホネート、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、ヘパラナーゼインヒビター、ＰＩ－８８、生物学的応答修飾因子、リンフォカイン、インターフェロン、インターフェロンγ、ユビキチン化インヒビター、または抗アポトーシス経路をブロックするインヒビター、
（ｖｉｉｉ）Ｈ－Ｒａｓ、Ｋ－Ｒａｓ、Ｎ－ＲａｓなどのＲａｓ発癌性アイソフォームのインヒビター、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、Ｌ－７４４,８３２またはＤＫ８Ｇ５５７、
（ｉｘ）テロメラーゼインヒビター、テロメスタチン、
（ｘ）プロテアーゼインヒビター、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター、メチオニン アミノペプチダーゼインヒビター、、ベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソームインヒビター、ＰＳ－３４１、
からなる群より選択される、請求項５に記載の組成物。
【請求項７】
４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンが１日当たり単回投与または分割投与で０．１～２５ｍｇの投与量で投与されるものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンが、０．０５～１０ｍｇの４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンと共に1又は複数種類の医薬的に許容可能な希釈剤又は担体を含む単位投与形態で経口投与されるものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
パクリタキセルがヒトに対し１日当たり５０～３００ｍｇ／ｍ^{2}の間を変動する投与範囲でヒトに投与される、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的化／減少化する化合物、またはさらなる抗血管新生性化合物が、
レセプターチロシンキナーゼの上皮細胞成長因子ファミリー(ホモ－またはヘテロダイマーとしてのＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４)の活性を標的化、減少化または阻害する化合物、レセプターチロシンキナーゼの血管内皮成長因子ファミリー(ＶＥＧＦＲ)、血小板由来成長因子－レセプター(ＰＤＧＦＲ)、繊維芽細胞成長因子－レセプター(ＦＧＦＲ)、インスリン様成長因子レセプター１(ＩＧＦ－１Ｒ)、Ｔｒｋレセプターチロシンキナーゼファミリー、Ａｘｌレセプターチロシンキナーゼファミリー、Ｒｅｔレセプターチロシンキナーゼ、Ｋｉｔ／ＳＣＦＲレセプターチロシンキナーゼ、ｃ－Ａｂｌファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子の融合生成物、プロテインキナーゼＣのメンバー(ＰＫＣ)およびセリン／トレオニンキナーゼのＲａｆファミリー、ＭＥＫ、ＳＲＣ、ＪＡＫ、ＦＡＫ、ＰＤＫまたはＰＩ(３)キナーゼファミリーのメンバー、またはＰＩ(３)－キナーゼ－関連キナーゼファミリーのメンバー、および／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(ＣＤＫ)のメンバー、ならびにタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係の活性のメカニズムを有する抗血管新生化合物、
を含む、請求項６～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記レセプターチロシンキナーゼの上皮細胞成長因子ファミリー(ホモ－またはヘテロダイマーとしてのＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４)の活性を標的化、減少化または阻害する化合物が、トラスツズマブ、セツキシマブ、イレッサ、ＯＳＩ－７７４、ＣＩ－１０３３、ＥＫＢ－５６９、ＧＷ－２０１６、Ｅ１.１、Ｅ２.４、Ｅ２.５、

Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３またはＥ７．６．３を含む、請求項１０に記載の医薬組成物。

フロントページの続き

(72)発明者　テレンス・オライリー
スイス、ツェーハー－４０５７バーゼル、ドラートツークシュトラーセ５１番
(72)発明者　ジャネット・マージョリー・ウッド
スイス、ツェーハー－４１０５ビール－ベンケン、イン・デン・クレーマッテン１８番

Ｆターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZC202
4C086 AA01 AA02 BC60 CB22 DA09 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26